# Ueber Salze der Borsäure und einiger organischer Säuren mit Aethanolaminen, über bromierte Aethanolamine, sowie über die physiologische Prüfung einiger der obigen Salze.

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

**Dr. Ing. Erich Wirth**
aus Homburg (Rheinpfalz)

1934

---

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1936

Berichterstatter: Prof. Dr. Rojahn,
Mitberichterstatter: Geh. Rat Prof. Vorländer.

Tag der mündl. Prüfung
19. Dezember 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

**Ueber Salze der Borsäure und einiger organischer Säuren mit Aethanolaminen, über bromierte Aethanolamine, sowie über die physiologische Prüfung einiger der obigen Salze.**

## I. Theoretischer Teil.

Die Verwendung einer Reihe organischer Säuren zu therapeutischen Zwecken macht infolge ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser, Alkohol und anderen organischen Flüssigkeiten oft Schwierigkeiten. Die Ueberführung der Säuren in die Alkalisalze erhöht nun zwar die Wasserlöslichkeit, setzt aber gleichzeitig die Lipoidlöslichkeit stark herab, wodurch eine perkutane Applikation meist unmöglich wird. Andererseits wirkt die Alkalikomponente bei einer intravenösen Injektion durch die im Organismus stattfindende hydrolytische Spaltung der Salze ätzend. Um nun sowohl eine gute Wasserlöslichkeit wie auch eine für die therapeutische Verwendung oft erwünschte Lipoidlöslichkeit zu erzielen und um die oben erwähnte Alkalität bei der Hydrolyse zu mildern, wurden von mir die betreffenden organischen Salze der Aethanolamine oder Oxyäthylamine hergestellt und teilweise bezüglich des Hautdurchdringungsvermögens physiologisch am Tier untersucht.

Die Aethanolamine sind Derivate des Ammoniaks. Sie werden erhalten, indem man unter bestimmten Bedingungen Aethylenoxyd oder Glykolchlorhydrin auf Ammoniak einwirken läßt. Es können dabei sowohl ein, zwei als auch drei Wasserstoffatome des Ammoniaks durch die Oxyäthylgruppe — $CH_2 . CH_2OH$ ersetzt werden. Man erhält so das Monoäthanolamin $NH_2 . CH_2 . CH_2OH$ (I), das Diäthanolamin $NH(CH_2 . CH_2OH)_2$ (II) und das Triäthanolamin $N(CH_2CH_2OH)_3$ (III). Wie das Ammoniak haben auch die Aethanolamine basischen Charakter und vermögen mit Säuren Salze zu bilden. Die Oxyäthylamine sind dickflüssige, an der Luft rauchende, ölige Flüssigkeiten, die begierig Wasser anziehen. Unter vermindertem Druck lassen sie sich unzersetzt destillieren. Ihre physiologische Wirkung ist jedoch verhältnismäßig gering. Beispielsweise vermögen sie nur eine schwache Blutdrucksteigerung hervorzurufen. Führt man jedoch einen cyklischen Substituenten, z. B. den Benzolrest ein, so kommt man zu Körpern, in denen die Aethanolamingruppe starke physiologische Wirksamkeit zeigt. (Adrenalin, Ephedrin).

Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, zunächst die Salze der drei Aethanolamine mit einigen pharmazeutisch wichtigen Säuren herzustellen. Des weiteren sollten dann durch Einführung des physiologisch besonders reaktionsfähigen Elementes Brom Derivate der drei Basen dargestellt und deren Salze mit organischen Säuren untersucht werden. Im zweiten Teil der Arbeit werden einige Salze im Tierversuch physiologisch geprüft.

Die Salze der Benzoesäure, Salicylsäure, 3,5 Dijodsalicylsäure, Zimtsäure, α-Phenylchinolin-γ-carbonsäure (= Atophan), Kampfersäure, Cholsäure und der Borsäure entstanden aus äquimolekularen Mengen Säure und Amin verhältnismäßig leicht, wobei die Anwendung von Hitze zu vermeiden ist. Es tritt dadurch sehr leicht Zersetzung und Verschmierung der Körper ein. Die meisten Salze lassen sich deswegen auch nicht umkristallisieren, sondern können nur durch Umfällung gereinigt werden. Die Kristallisationsfähigkeit ist bei den Salzen des Triäthanolamins recht gering. Kristallbildung kann manchmal erst durch langes Stehen in der Kälte und unter Fernhaltung von Feuchtigkeit erzielt werden. Nur die Salzbildung der Borsäure konnte in wässeriger Lösung vorgenommen werden. Alle Salze sind hygroskopisch und zwar wie vorauszusehen war umsomehr, je mehr Oxyäthylgruppen am Stickstoff gebunden sind. Die Salze des Triäthanolamins sind ganz besonders hygroskopisch und beginnen sofort an der Luft zu zerfließen. Zwei Salze, nämlich das Salicylat und das Cinnamylat des Diäthanolamins, bilden dicke, ölige Flüssigkeiten. Beim Versuch zur Darstellung des Monoäthanolaminsalzes der α-Brom-iso-Valeriansäure $(CH_3)_2 . CH . CHBr . COOH$ (IV) zeigte es sich, daß selbst bei schonendster Behandlung das Brom als Bromwasserstoff aus der Säure herausgespalten wird, wobei die Dimethylacrylsäure bzw. deren Salz entsteht $(CH_3)_2 . CH : CH . COOH$ (V).

Da bekanntlich das Brom ein physiologisch sehr wirksamer Stoff ist, sollten die Salze folgender Basen mit organischen Säuren hergestellt und später am Tier geprüft werden.

| | |
|---|---|
| (VI) $NH_2CH_2 . CH_2 . Br$ | β-Bromäthylamin. |
| (VII) $NH(CH_2 . CH_2Br)_2$ | Di(β-bromäthyl)-amin, oder ββ'Dibromdiäthylamin. |
| (VIII) $N(CH_2 . CH_2Br)_3$ | Tri(β-bromäthyl)-amin, oder ββ'β''Tribromtriäthylamin. |

Bekannt sind (VI) [1]) und (VII) [2]) in Form ihres bromwasserstoffsauren Salzes. Da (VII) bisher nur auf eine etwas umständliche Art, nämlich durch Spaltung des Imidodiäthylphenyläthers mittels Bromwasserstoff $NH(C_2H_4OC_6H_5)_2 + 3\ HBr = NH(C_2H_4Br)_2 . HBr + 2\ C_6H_5OH$ hergestellt war, verbesserte ich die Darstellungs-

[1]) Gabriel B. 1917 **50**, 826.
[2]) Gabriel B. 1897 **30**, 810.

methode. Ich wandte die von Gabriel [3]) zur Herstellung von β-Bromäthylamin benutzte Methode auf das Diäthanolamin und das Triäthanolamin an. In fast 100prozentiger Ausbeute erhielt ich so die bromwasserstoffsauren Salze des Di(β-bromäthyl)-amins und des Tri-(β-bromäthyl)-amins. Durch Umsetzen der Hydrobromide mit starker Kalilauge erhält man die freien Basen als hellgelbe, ölige Flüssigkeiten. Sie sind aber sehr unbeständig und zersetzen sich sofort. Eine Salzbildung mit organischen Säuren gelang nur noch mit dem β-Bromäthylamin.

Die leichte Zersetzlichkeit des Di(β-bromäthyl)-amins beobachtete schon Gabriel [4]). Infolge der ihm nur zur Verfügung stehenden geringen Substanzmenge konnte er die Zersetzungsprodukte nicht identifizieren. Ich stellte fest, daß die Zersetzung unter Abspaltung von Bromwasserstoff vor sich geht, wobei gleichzeitig eine Polymerisation eintritt. Sie führt zu einem amorphen Körper, der nach der Analyse die Formel $(C_8H_{18}N_2Br_2)_n$ haben muß. Der abgespaltene Bromwasserstoff wird von einem Teil der freien Base unter Rückbildung des bromwasserstoffsauren Di(β-brom-äthyl)-amins aufgenommen.

An der leichten Zersetzlichkeit des Di(β-bromäthyl)-amins scheiterte dann auch der Aufbau des Di(β-bromäthyl)-oxyäthyl-amins.

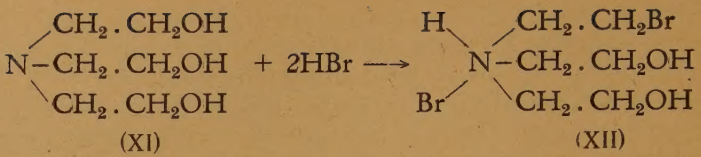
$$\begin{array}{l} \diagup CH_2 \cdot CH_2Br \\ N-CH_2 \cdot CH_2Br \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2OH \end{array} \qquad \text{(IX)}$$

Es sollte aus dem Di(β-bromäthyl)-amin durch Anlagerung von Aethylenoxyd oder Glykolbromhydrin dargestellt werden.

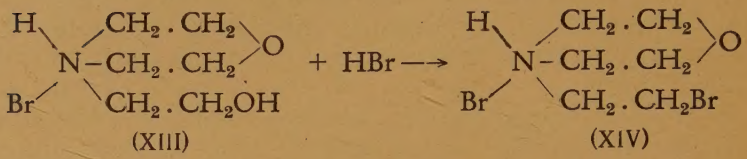
$$HN\begin{array}{l} \diagup CH_2CH_2Br \\ \diagdown CH_2CH_2Br \end{array} + \begin{array}{l} CH_2 \cdot CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad O \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} \diagup CH_2 \cdot CH_2Br \\ N-CH_2 \cdot CH_2Br \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2OH \end{array} \qquad \text{(X)}$$

Trotz aller Vorsichtsmaßregeln durch Ausschluß von Feuchtigkeit und Sauerstoff und Arbeiten in Stickstoffatmosphäre, konnte die Zersetzung des Di(β-bromäthyl)-amins nicht verhindert werden. Da auf diese Weise der Aufbau nicht zu erreichen war, versuchte ich im Triäthanolamin eine Hydroxylgruppe durch Brom zu ersetzen, und ließ auf ein Mol Triäthanolamin zwei Mol Bromwasserstoff einwirken. Ein Mol Bromwasserstoff bildet mit dem Triäthanolamin das bromwasserstoffsaure Salz und das zweite Mol sollte im Bombenrohr eine Hydroxylgruppe durch Brom ersetzen. Diese Reaktion tritt zwar auch ein, geht dann aber weiter. Unter Bildung des Morpholinringes spaltet sich ein Mol Bromwasserstoff ab, der sich dann mit der dritten noch freien Hydroxylgruppe umsetzt.

[3]) u. [4]) l. c.



(XI) (XII)

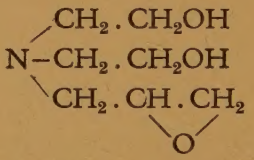


(XIII) (XIV)

Es bildete sich so das Endprodukt (XIV), das bromwasserstoffsaure Salz des N-Bromäthylmorpholin. Die Verbindung bildet ein Pikrat und ein Reinickat und wegen des Fehlens einer freien Hydroxylgruppe mit Phenylisocyanat kein Phenylurethanderivat. Aus dem bromwasserstoffsauren Salz N-Bromäthylmorpholins erhält man mit starker Kalilauge die freie an der Luft zersetzliche Base. Zur Salzbildung mit organischen Säuren ist sie nicht mehr befähigt.

Im weiteren Verlauf der Arbeit konnte dann noch eine Base in Form ihres Reinickates dargestellt werden. Es ist das Di(β-oxyäthyl)-oxo(2,3)propylamin (XV).

(XV)



Auch wurden noch einige Acetyl- und Benzoylverbindungen der drei Aethanolamine, die zum Teil noch unbekannt waren, hergestellt.

Im dritten Teil der Arbeit wurden dann einige Salze im physiologischen Versuch geprüft. Zuerst wurde durch Kaninchenversuch festgestellt, daß den Salicylaten des Mono-, Di- und Triäthanolamins keine antipyretische Wirkung zukommt. Dieselben Salze wurden dann am Kaninchen bezüglich ihrer perkutanen Resorptionsverhältnisse geprüft, indem die aus der Salbe durch die Haut aufgenommene und innerhalb von 24 Stunden durch den Harn ausgeschiedene Salicylsäuremenge ermittelt wurde.

Von den dijodsalicylsauren Salzen der Aethanolamine wurde auf dieselbe Art die durch die Haut aufgenommene und im Harn ausgeschiedene Jodmenge bestimmt [5]).

Von den Aethanolaminsalzen der Cholsäure konnte der Nachweis erbracht werden, daß ihre hämolytische Wirkung geringer ist als die des Natriumcholats. Das erscheint deshalb wichtig, da letzteres als Therapeutikum bei gewissen Gallenerkrankungen intravenös

[5]) Autenrieth, Münch. med. Wschr. Nr. 49, 2657 (1912).

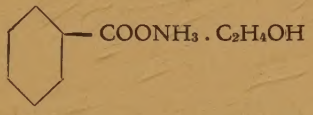
injiziert wird. Man kann also in Form der Aethanolaminsalze eine weit größere Menge Cholsäure injizieren.

Alle Salze der drei Aethanolamine sind sehr leicht in Wasser, Alkohol und in Chloroform, dem etwa 10 Prozent Aethylalkohol zugesetzt sind, löslich. Infolge dieser Löslichkeit in Lipoidlösungsmitteln durchdringen die Salze verhältnismäßig leicht die Haut und gestatten infolgedessen auch eine perkutane Applikation.

## II. Versuchsteil.

### 1. Monoäthanolaminsalze.

a) *Monoäthanolaminsalz der Benzoesäure.*

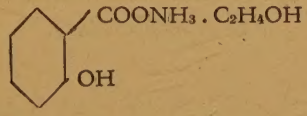



12,2 g (1/10 Mol) Benzoesäure werden in der gerade ausreichenden Menge Chloroform gelöst. In die Lösung läßt man langsam 6,1 g (1/10 Mol) Monoäthanolamin tropfen. Die Salzbildung geht unter Erwärmung vor sich, die man durch Eintauchen in kaltes Wasser nicht zu stark werden läßt. Nach zweistündigem Stehen des Reaktionsgemisches dampft man das Lösungsmittel im Vakuum bei niedriger Temperatur ab, worauf spontane Kristallisation erfolgt. Die Kristallmasse wird rasch abgesaugt und aus absol. Aethanol umkristallisiert. Allzu langes Erhitzen ist dabei zu vermeiden. Farblose Nadeln F. 143°.

9,587 mg Sbst.: 0,504 ccm N (20°, 754 mm).

$C_9H_{13}O_3N$ (183,1) ber. N 7,64 % gef. N 7,65 %.

b) *Monoäthanolaminsalz der Salicylsäure.*

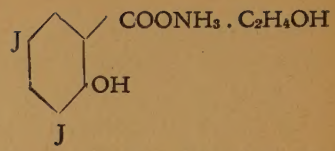



6,1 g (1/10 Mol) Monoäthanolamin und 13,8 g (1/10 Mol) Salicylsäure werden genau wie unter a) angegeben zusammengebracht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt eine kristalline Masse zurück. Sie wird rasch abgesaugt, auf Ton gestrichen und im Exsikkator getrocknet. Durch Umfällen aus absol. Aethanol mit Aether wird das Salz gereinigt. F. 92°.

11,517 mg Sbst.: 0,708 ccm N (20°, 754 mm).

$C_9H_{13}O_4N$ (199,1) ber. N 7,04 % gef. N 7,10 %.

c) *Monoäthanolaminsalz der 3,5 Dijodsalicylsäure.*



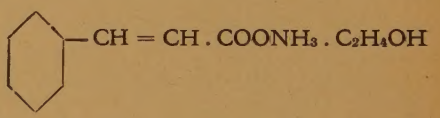

3,9 g (1/100 Mol) Säure vom F 220—230° werden in Aether gelöst. Das Monoäthanolamin 0,61 g (1/100 Mol) läßt man unter Umschütteln langsam zutropfen. Unter Erwärmung scheidet sich dabei das Salz aus. Nach dem Absaugen wird es mit einem Chloroform-Aethergemisch gewaschen und in kleinen Portionen aus Essigester umkristallisiert. F. 192° unter Zersetzung.

4,142 mg Sbst.: 0,118 ccm N (18°, 757 mm).

6,255 mg Sbst.: 6,508 mg AgJ.

$C_9H_{11}O_4NJ_2$ (450,93) ber. N 3,11 % J 56,24 %.
gef. N 3,32 % J 56,30 %.

d) *Monoäthanolaminsalz der Zimtsäure.*

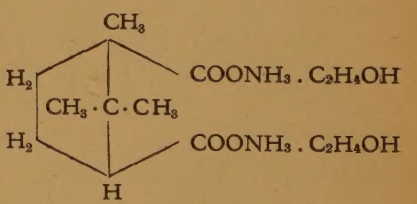



14,8 g (1/10 Mol) und 6,1 g (1/10 Mol) Monoäthanolamin werden wie unter a) angegeben zusammengebracht. Nach dem Absaugen wird das Salz aus absol. Aethanol umkristallisiert. F 117°.

4,357 mg Sbst.: 0,253 ccm N (20° 754 mm).

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,1) ber. N 6,69 % gef. N 6,71 %.

e) *Monoäthanolaminsalz der Kampfersäure.*



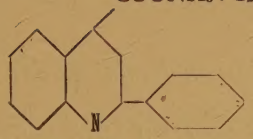

10 g (1/20 Mol) Kampfersäure werden in einem Gemisch von Chloroform und Aethanol (1:1) suspendiert. Das Monoäthanolamin 6,1 g (1/10 Mol) läßt man langsam aus einem Scheidetrichter zutropfen und schwenkt dabei den Kolben um. Die Kampfersäure geht langsam in Lösung und das Salz kristallisiert plötzlich aus. Es wird rasch abgesaugt, im Exsikkator getrocknet und aus absol. Alkohol umkristallisiert. F 180°.

3,972 mg Sbst.: 0,298 ccm N (15° 754 mm).

$C_{14}H_{30}O_6N$ (322,2) ber. N 8,69% gef. N 8,67 %.

$COONH_3 . C_2H_4OH$

f) *Monoäthanolaminsalz der α-Phenylchinolin-γ-carbonsäure (Atophan).*



24,9 g (1/10 Mol) Atophan und 6,1 g (1/10 Mol) Monoäthanolamin werden wie unter e) angegeben zusammengebracht. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur bleibt ein rotbrauner Sirup zurück. Man überschichtet ihn mit Aether und läßt ihn einige Tage gut verschlossen im Eisschrank stehen. Es beginnt dabei eine Kristallisation, die durch Reiben den ganzen Sirup erfaßt. Durch Umkristallisieren aus Aethanol wird das Salz gereinigt. F 102 °.

4,893 mg Sbst.: 0,385 ccm N (20 ° 754 mm).

$C_{18}H_{18}O_3N_2$ (310,2) ber. N 9,03 % gef. N 9,09 %.

g) *Monoäthanolaminsalz der Cholsäure.*

$C_{23}H_{36}(OH)_3 . COONH_3 . C_2H_4OH$

21,3 g (1/20 Mol) Cholsäure und 3,5 g (1/20 Mol) Monoäthanolamin werden wie bei e) zusammengegeben. Langsam geht dabei die Cholsäure unter Erwärmung in Lösung. Das Reaktionsgemisch läßt man gut vor Feuchtigkeit geschützt längere Zeit in einer Kältmischung stehen. Dabei scheidet sich das Salz in farblosen Nadeln ab. Aus absol. Aethanol, dem etwas Aether zugesetzt ist, wird es umkristallisiert. F 205 ° unter Zersetzung.

5,724 mg Sbst.: 0,140 ccm N (21° 754 mm).

$C_{26}H_{47}O_6N$ (469,4) ber. N 2,98 % gef. N 2,81 %.

h) *Monoäthanolaminsalz der Borsäure.*

$B(OH)_3 . 3\ NH_2 . C_2H_4OH$

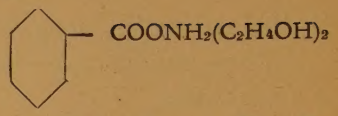
6,2 g (1/10 Mol) Borsäure wurden in wenig Wasser gelöst und dann mit 6,1 g (1/10 Mol) Monoäthanolamin versetzt. Nach zweistündigem Stehen wird das Wasser im Vakuum abgedampft. Es bleibt eine helle, ölige Flüssigkeit zurück, die beim Anreiben mit Alkohol kristallin erstarrt. Das Salz wird aus Aethylalkohol umkristallisiert. Zersetzung: ab 135 °.

4,331 mg Sbst.: 0,802 ccm N (21° 754 mm).

$C_6H_{24}O_6N_3B$ (245,1) ber. N 21,57 % gef. N 21,34 %.

## 2. Diäthanolaminsalze.

a) *Diäthanolaminsalz der Benzoesäure.*

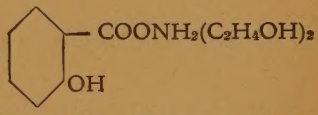



12,2 g (1/10 Mol) Benzoesäure werden in Chloroform gelöst. Zu der Lösung läßt man langsam 10,5 g (1/10 Mol) Diäthanolamin tropfen. Die dabei auftretende Erwärmung lindert man durch Eintauchen in kaltes Wasser. Nach zwei Stunden wird das Chloroform im Vakuum abgedampft. Es bleibt dabei eine fast farblose ölige Flüssigkeit zurück, die mit Aether durchgemischt und gut verschlossen einige Tage in den Eisschrank gestellt wird. Die ölige Flüssigkeit erstarrt dabei kristallin. Die Kristallinmasse wird in absol. Aethanol gelöst, mit etwas geglühter Tierkohle durchgeschüttelt und rasch filtriert. Aus dem Filtrat fällt Aether das Salz kristallin aus. F 61 °.

6,187 mg Sbst.: 0,332 ccm N (23° 753 mm).

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227,1) ber. N 6,16 % gef. 6,13 %.

b) *Diäthanolaminsalz der Salicylsäure.*

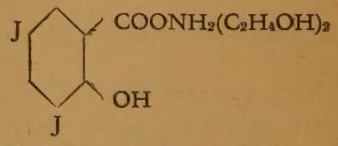



10,5 g (1/10 Mol) Amin und 13,8 g (1/10 Mol) Salicylsäure werden wie bei a) behandelt. Die dabei eintretende Erwärmung wird durch zeitweises Eintauchen in kaltes Wasser gemildert. Nach zwei Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Aether versetzt. Es fällt dabei ein fast farbloses Oel aus. Durch mehrmaliges Umfällen aus absol. Aethanol mit Aether wird der Körper gereinigt. Er bildet eine klare, ölige Flüssigkeit, die nicht zum Erstarren zu bringen ist.

10,127 mg Sbst.: 0,509 ccm N (21° 755 mm).

$C_{11}H_{17}O_5N$ (243,1) ber. N 5,78 % gef. N 5,79 %.

c) *Diäthanolaminsalz der 3,5 Dijodsalicylsäure.*

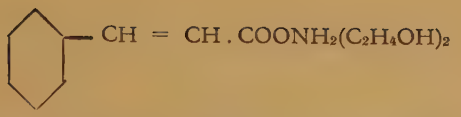



4,9 g (1/100 Mol) Dijodsalicylsäure werden in Aether gelöst und tropfenweise unter Umschwenken des Kolbens mit 1,05 g (1/100 Mol) des Diäthanolamins versetzt. Nach einiger Zeit erstarrt das Reaktionsprodukt plötzlich kristallin. Die Kristallmasse wird rasch abgesaugt und durch Umfällen aus Chloroform mit Aether gereinigt. Farblose Nadeln F 70—72 °.

5,788 mg Sbst.: 5,482 mg AgJ.

$C_{11}H_{15}O_5J_2N$ (495) ber. J 51,29 % gef. J 51,20 %.

d) *Diäthanolaminsalz der Zimtsäure.*

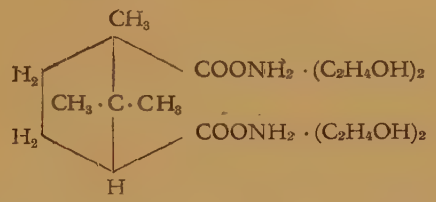



14,8 g (1/10 Mol) Zimtsäure und 10,5 g (1/10 Mol) Diäthanolamin werden wie unter a) angegeben zur Reaktion gebracht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein fast farbloses Oel zurück. Durch Umfällen aus absol. Aethanol mit Aether wird es gereinigt. Es war auf keine Weise zum Erstarren zu bringen.

4,653 mg Sbst.: 0,223 ccm N (23° 753 mm).

$C_{13}H_{19}O_4N_2$ (253,15) ber. N 5,53 % gef. N 5,47 %.

e) *Diäthanolaminsalz der Kampfersäure.*

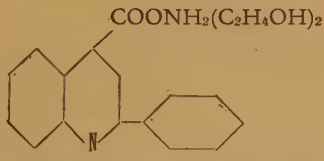



10 g (1/20 Mol) Kampfersäure werden in absol. Aethylalkohol suspendiert und tropfenweise mit 10,5 g (1/10 Mol) Diäthanolamin versetzt. Der Alkohol wird im Vakuum bei 45° abdestilliert. Das zurückbleibende Oel wird mit Aether überschichtet und gut verschlossen in den Eisschrank gestellt. Nach einigen Tagen erstarrt es kristallin. Die Kristallmasse wird durch Abgießen der Flüssigkeit abgetrennt. Sie kann durch Lösen in Aethanol und Ausfällen mit Aether gereinigt werden. Farblose Nadeln F 90 °.

3,482 mg Sbst.: 0,211 ccm N (21° 753 mm).

$C_{18}H_{38}O_8N_2$ (410,3) ber. N 7,06 % gef. N 6,97 %.

f) *Diäthanolaminsalz der α-Phenylchinolin-γ-carbonsäure (Atophan).*




12,4 g (1/20 Mol) Atophan und 5,2 g (1/20 Mol) Diäthanolamin werden wie bei e) angegeben behandelt. Das erhaltene Oel wird mehrmals aus absol. Aethylalkohol mit Aether umgefällt. Nach längerem Stehen in der Kälte erstarrt es zu farblosen Nadeln F 75 ° unter Zersetzung.

3,397 mg Sbst.: 0,231 ccm N (21° 753 mm).

$C_{20}H_{22}O_4N_2$ (354,17) ber. N 7,91 % gef. N 7,82 %.

g) *Diäthanolaminsalz der Cholsäure.*

$C_{23}H_{36}(OH)_3 . COONH_2(C_2H_4OH)_2$

20,3 g (1/20 Mol) Cholsäure und 5,25 g (1/20 Mol) Diäthanolamin werden wie bei e) angegeben zur Reaktion gebracht. Das Gemisch wird nach zwei Stunden mit Aether versetzt, wobei sich das Salz kristallin abscheidet. Aus absol. Aethylalkohol wird es umkristallisiert. F 168 °.

7,674 mg Sbst.: 0,176 ccm N (21° 753 mm).

$C_{28}H_{51}O_7N$ (513,4) ber. N 2,73 % gef. N 2,64 %.

## 3. Triäthanolaminsalze.

a) *Triäthanolaminsalz der Benzoesäure.*

14,9 g (1/10 Mol) Triäthanolamin werden in Chloroform gelöst und unter Umschwenken mit 12,2 g (1/10 Mol) Benzoesäure nach und nach versetzt. Das Salz scheidet sich dabei kristallin ab. Es wird rasch abgesaugt und sofort im Exsikkator getrocknet. Aus Aethanol farblose Nadeln F 86 °.

4,485 mg Sbst.: 9,471 mg $CO_2$ 1,17 mg $H_2O$ — 3,491 mg Sbst.: 0,157 ccm N (15° 747 mm).

$C_{13}H_{21}O_5N$ (271,2) ber. C 57,53 % H 7,81 % N 5,17 %
gef. C 57,59 % H 7,68 % N 5,23 %

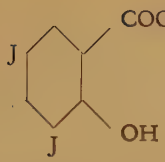
b) *Triäthanolaminsalz der Salicylsäure:*

14,9 g (1/10 Mol) Triäthanolamin werden genau so wie bei a) mit 13,8 g (1/10 Mol) Salicylsäure versetzt. Es bilden sich dabei zwei Schichten. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und die ölige, rotbraune Schicht einige Tage in den evakuierten Exsikkator gestellt. Sie erstarrt dort kristallin. Das Salz wird rasch abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Durch Umfällen aus Alkohol mit Aether wird es gereinigt. Farblose, lange Nadeln F 55 °.

3,330 mg Sbst.: 6,652 mg $CO_2$ 2,285 mg $H_2O$ — 3,341 mg Sbst.: 0,140 ccm N (17° 748 mm).

$C_{13}H_{21}O_6N$ (287,2) ber. C 54,32 % H 7,37 % N 4,88 %
gef. C 54,48 % H 7,68 % N 4,75 %

c) *Triäthanolaminsalz der 3,5 Dijodsalicylsäure.*

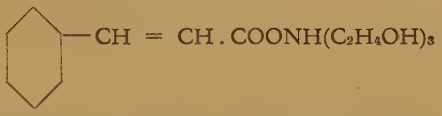



19,5 g (1/20 Mol) Dijodsalicylsäure F 220—230 ° werden in absol. Alkohol gelöst und dann mit 7,45 g (1/20 Mol) Triäthanolamin versetzt. Es tritt dabei schwache Erwärmung ein. Das Gemisch läßt man zwei Stunden vor Feuchtigkeit geschützt stehen. Dann versetzt man mit soviel Aether, bis eine milchige Trübung entsteht. Man läßt sie in der Kälte absitzen und gießt die Flüssigkeit ab. Zu ihr gibt man dann soviel Aether, bis keine Fällung mehr entsteht. Nach längerem Stehen in der Kälte erstarrt das ausgeschiedene Oel kristallin. Lange, weiße Nadeln F 92—94 °.

5,658 mg Sbst.: 0,128 ccm N (23° 753 mm) — 8,134 mg Sbst.: 6,965 mg AgJ.

$C_{13}H_{19}O_6NJ_2$ (539) ber. N 2,59 % J 47,09 %
gef. N 2,58 % J 47,01 %

d) *Triäthanolaminsalz der Zimtsäure.*

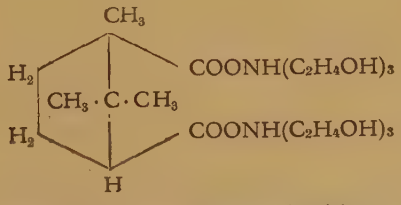



7,45 g (1/20 Mol) Triäthanolamin und 7,4 g (1/20 Mol) Zimtsäure werden genau wie bei a) behandelt. Das Chloroform wird bei 40 ° im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende Oel wird einige Tage in den evakuierten Exsikkator gestellt, wobei es dort zu einer Kristallmasse erstarrt. Diese wird auf Ton gestrichen und im Exsikkator getrocknet. Durch Umfällen des Salzes aus Aethanol mit Aether kann es gereinigt werden. Weiße Nadeln F 65 °.

4,336 mg Sbst.: 9,573 mg $CO_2$ 3,043 mg $H_2O$ — 4,094 mg Sbst.: 0,205 ccm N (16 ° 750 mm)

$C_{15}H_{23}O_5N$ (297,2) ber. C 60,56 % H 7,80 % N 4,71 %
gef. C 60,24 % H 7,85 % N 4,54 %

e) *Triäthanolaminsalz der Kampfersäure.*



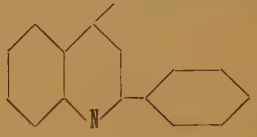

3 g (1/50 Mol) Triäthanolamin werden in einem Alkohol-Chloroformgemisch (1 : 5) gelöst, mit 2 g (1/100 Mol) Kampfersäure versetzt

und gut verschlossen aufbewahrt. Die Kampfersäure geht langsam in Lösung und es scheidet sich dabei ein fast farbloses Oel ab. Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen und das Oel nochmals mit Chloroform durchgeschüttelt. Nach dem Abgießen des Chloroforms wird das Oel in absol. Aethanol gelöst und mit Aether wieder ausgefällt. In der Kälte erstarrt die Fällung langsam kristallin. F 92°.

3,120 mg Sbst.: 6,083 mg $CO_2$ 2,722 mg $H_2O$ — 3,767 mg Sbst.: 0,189 ccm N (20° 763 mm)

$C_{22}H_{46}O_{10}N_2$ (498,4) ber. C 52,97 % H 9,30 % N 5,80 %
gef. C 53,17 % H 9,70 % N 5,90 %

f) *Triäthanolaminsalz der α-Phenylchinolin-γ-carbonsäure.*




12,4 g (1/20 Mol) der Säure werden in Chloroform aufgeschlemmt und mit 7,4 g (1/20 Mol) Triäthanolamin versetzt. Beim Umschwenken tritt Erwärmung ein und gleichzeitig geht das Atophan in Lösung. Das Gemisch bleibt vor Feuchtigkeit geschützt über Nacht stehen. Das Chloroform wird dann bei 40° im Vakuum abgedampft. Die zurückbleibende Kristallmasse wird durch fraktioniertes Umfällen aus Alkohol mit Aether gereinigt. Lange, farblose Nadeln. F 80°.

6,260 mg Sbst.: 15,158 mg $CO_2$ 3,905 mg $H_2O$ — 2,665 mg Sbst.: 0,168 ccm N (20° 763 mm)

$C_{22}H_{26}O_5N_2$ (398,2) ber. C 66,29 % H 6,58 % N 7,03 %
gef. C 66,04 % H 6,90 % N 7,30 %

g) *Triäthanolaminsalz der Cholsäure.*

$C_{23}H_{36}(OH)_3 . COONH(C_2H_4OH)_3$

7,4 g (1/20 Mol) Triäthanolamin werden in Chloroform gelöst und unter Umschwenken mit 20,4 g (1/20 Mol) Cholsäure langsam versetzt. Die Cholsäure geht dabei in Lösung und gleichzeitig bilden sich zwei Schichten aus. Die ölige Schicht wird abgetrennt, in Aethanol gelöst und mit Aether versetzt. Das dabei ausfallende, ölige Produkt erstarrt beim Stehen in der Kälte kristallin. Die Kristallmasse wird rasch abgesaugt, mit wenig Chloroform gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Weisse Nadeln. F 158°.

9,348 mg Sbst.: 0,206 ccm N (15° 763 mm)

$C_{30}H_{55}O_8N$ (557,5) ber. N 2,51 % gef. N 2,62 %

h) *Triäthanolaminsalz der Borsäure.*

$B(OH)_3 . 3\ N(C_2H_4OH)_3$

7,4 g (1/20 Mol) Triäthanolamin werden in Chloroform gelöst und mit 1,0 g (1/20 Mol) Borsäure versetzt. Die Borsäure geht allmählich in Lösung. Das Reaktionsgemisch bleibt gut verschlossen über Nacht stehen. Die Flüssigkeit wird dann mit Aether versetzt, wobei sich ein öliges Produkt abscheidet. Dieses erstarrt in der Kältemischung kristallin. Die Kristallmasse wird rasch abgesaugt, mit wenig kaltem Aethanol gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Durch fraktioniertes Umfällen des Salzes aus Aethanol mit Aether erhält man weisse Blättchen. F 230°.

0,1368 g Sbst.: 10 ccm N (22° 750 mm).

$C_{18}H_{48}O_{12}N_3B$ (509,4) ber. N 8,25 % gef. N 8,34 %

## 4. Bromäthylamine.

a) *β-Bromäthylamin.* $NH_2 . CH_2 . CH_2Br$

Das Bromäthylamin wurde nach Gabriel[6]) dargestellt. Es entsteht dabei nicht die freie Base, sondern ihr bromwasserstoffsaures Salz.

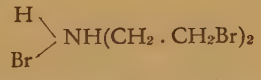
*β-Bromäthylaminsalicylat.*

4,7 g (1/50 Mol) Bromäthylaminhydrobromid werden im Scheidetrichter in Wasser gelöst und dann mit 1,12 g (1/50 Mol) gepulvertem KOH versetzt. Beim Umschütteln scheidet sich das Bromäthylamin als hellgelbes Oel ab. Es wird sofort in eine Chloroformlösung mit 2,7 g (1/50 Mol) Salicylsäure getropft. Das Reaktionsgemisch bleibt vor Feuchtigkeit geschützt über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum bei etwa 40° abgedampft und der zurückbleibende Körper in wenig Aethanol gelöst, filtriert und das Salz daraus mit Aether ausgefällt. F 114°.

5,352 mg Sbst.: 0,240 ccm N (15° 763 mm)

$C_9H_{12}O_3NBr$ (341,9) ber. N 5,34 % gef. N 5,33 %.

b) *Di(β-bromäthyl)-aminhydrobromid.*




10 g (1/10 Mol) Diäthanolamin läßt man unter guter Eiskühlung und unter Umschwenken in 60 ccm rauchende HBr (D 1,78) eintropfen. In diese Lösung leitet man dann bei 0° bis zur Sättigung HBr

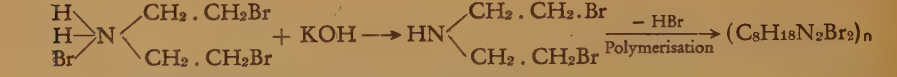
[6]) l. c.

ein. Alsdann wird das Gemisch 4 Stunden lang im Bombenrohr auf 170° erhitzt. Man erhält so eine braunrote durch Kohleteilchen verunreinigte Flüssigkeit. Sie wird durch Asbest filtriert und im Vakuum eingedampft. Die dabei zurückbleibende ölige Flüssigkeit erstarrt beim Abkühlen kristallin. Manchmal scheidet sich das Salz auch sofort kristallin ab. Die Kristallmasse wird abgesaugt, mit kaltem Chloroform gewaschen und dann in warmem Alkohol gelöst. Die Lösung schüttelt man mit etwas Tierkohle durch und filtriert. Aus dem Filtrat fällt Aether den Körper in schönen farblosen Nadeln aus. F 201°.

4,972 mg Sbst.: 9,015 mg AgBr

$C_4H_{10}NBr_3$ (311,8) ber. Br 76,90 % gef. Br 77,10 %.

*Versuch zur Darstellung des Di(β-bromäthyl)-amins.*



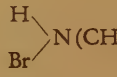
6,24 g (1/)5 Mol) Di(β-bromäthyl)-aminhydrobromid werden im Scheidetrichter in möglichst wenig Wasser gelöst und dann mit einer Lösung von 1,12 g KOH (1/50 Mol) in 3,5 ccm Wasser versetzt. Es scheidet sich sofort ein hellgelbes Oel ab, das sich nach kurzer Zeit unter knatterndem Geräusch zersetzt. Damit beginnt gleichzeitig die Abscheidung eines weißen, amorphen Körpers. Zur völligen Abscheidung des Körpers wird der Kolben mit Stickstoff gefüllt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der Niederschlag wird dann abgesaugt. Er hat keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich über 250° langsam unter Gelbwerden. Aus dem Filtrat kann noch Ausgangsmaterial, das Dibromdiäthylaminhydrobromid, isoliert werden, ein Zeichen dafür, daß die Zersetzung unter HBr-Abspaltung vor sich ging.

2,884 mg Sbst.: 3,298 mg $CO_2$ 1,606 mg $H_2O$. — 2,824 mg Sbst.: 0,216 ccm N (18° 756 mm). — 4,8 mg Sbst.: 5,88 mg AgBr.

$C_8H_{18}N_2Br_2$

ber. C 31,79 % H 6,01 % N 9,27 % Br 52,93 %

gef. C 31,18 % H 6,23 % N 9,29 % Br 52,36 %

c) *Tri(β-bromäthyl)-aminhydrobromid.* 

8,3 g (1/50 Mol) Triäthanolamin werden in 70 ccm gut eisgekühlte, rauchende HBr (D 1,78) eingetropft. Die Lösung wird dann bei 0° mit HBr gesättigt und im Bombenrohr 4 Stunden lang

auf 180° erhitzt. Die erhaltene rotbraune Flüssigkeit wird noch warm durch Asbest filtriert und dann im Vakuum eingedampft. Es bleibt dabei eine schmutzigbraune Kristallmasse zurück. Sie wird in heißem Wasser gelöst, mit Tierkohle durchgeschüttelt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Man erhält so einen weißen kristallinen Körper, der aus Aethanol umkristallisiert wird. F 158°.

4,357 mg Sbst.: 0,223 ccm N (15° 763 mm). — 5,094 mg Sbst.: 9,165 mg AgBr

$C_6H_{13}NBr_4$ (418,8) ber. N 6,08 % Br 76,33 %
gef. N 6,09 % Br 76,56 %

*Pikrat des Tri-(β-bromäthyl)-amin.*

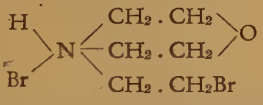
$N(CH_2 . CH_2Br)_3 . C_6H_2OH(NO_2)_3$

2 g (1/200 Mol) des Hydrobromids werden in heißem Wasser gelöst und mit 1 g (1/200 Mol) Kaliumpikrat versetzt. Es scheidet sich dabei das Pikrat des Tribromtriäthylamins ab. Aus Aethylalkohol kristallisiert es in gelben Nadeln. F 129°.

3,22 mg Sbst.: 0,291 ccm N (19° 740 mm)

$C_{12}H_{15}O_7N_4Br_3$ (566,9) ber. N 9,88 % gef. N 10,20 %

d) *N-β-Bromäthylmorpholinhydrobromid.*

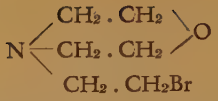



In 25 ccm rauchende Bromwasserstoffsäure läßt man bei guter Eiskühlung 14,9 g (1/10 Mol) Triäthanolamin eintropfen. Es bildet sich dabei eine breiige Kristallmasse von Triäthanolaminhydrobromid. Den Kristallbrei bringt man in ein Bombenrohr und erhitzt 4 Stunden lang auf 180°. Es entsteht dabei eine braunrote Flüssigkeit. Sie wird heiß mit Tierkohle durchgeschüttelt und durch Asbest filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wobei eine harte Kristallmasse zurückbleibt. Sie wird unter Zusatz von etwas Tierkohle aus Aethylalkohol umkristallisiert. F 215°.

5,302 mg Sbst.: 5,165 mg $CO_2$ 2,286 mg $H_2O$. — 3,671 mg Sbst.: 0,152 ccm N (19° 759 mm). — 5,144 mg Sbst.: 7,136 mg. AgBr.

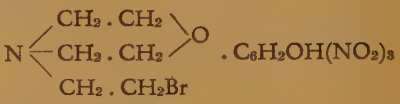
$C_6H_{13}ONBr_2$ (274,94)
ber. C 26,20 % H 4,76 % N 4,78 % Br 58,62 %
gef. C 26,32 % H 4,82 % N 4,84 % Br 59,03 %
ber. Mol-Gew. = 274,94 gef. Mol-Gew. = 262,60

*N-β-Bromäthylmorpholin.*



Die freie Base erhält man dadurch, daß man eine wässerige Lösung von 5,4 g (1/50 Mol) Hydrobromid mit 1,12 g (1/50 Mol) KOH versetzt und dann mit Chloroform ausschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms bleibt sie als fast farbloses Oel zurück. Die Base ist zersetzlich und wurde deshalb nicht analysiert.

*Pikrat des N-β-Bromäthylmorpholins.*



0,54 g (1/500 Mol) des Hydrobromids werden in Wasser gelöst, erhitzt und mit 0,54 g (1/500 Mol) Kaliumpikrat, das in heißem Wasser gelöst ist, versetzt. Das Pikrat des N-β-Bromäthylmorpholins scheidet sich sofort kristallin aus. Es wird aus Aethanol umkristallisiert. F 130°.

2,567 mg Sbst.: 0,302 ccm N (19° 740 mm)

$C_{12}H_{15}O_8N_4Br$ (423) ber. N 13,24 % gef. N 13,39 %

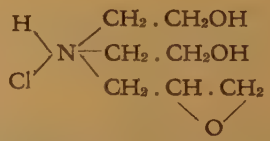
*Reinickat des N-β-Bromäthylmorpholins.*

0,54 g (1/500 Mol) Hydrobromid werden in heißem Alkohol gelöst und mit 0,49 g (1/500 Mol) Reinickesalz versetzt. Es entsteht ein rosaroter, kristalliner Niederschlag, der aus Aethanol umkristallisiert wird. F 153°.

4,475 mg Sbst.: 0,735 ccm N (18° 747 mm)

$C_{10}H_{19}ON_7BrS_4Cr$ (513,4) ber. N 19,10 % gef. N 18,94 %

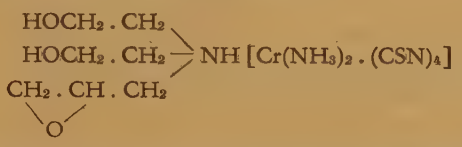
### 5. Di(β-oxäthyl)-oxo(2,3)prophyl-aminhydrochlorid.



Zu 10,5 g (1/10 Mol) Diäthanolamin läßt man aus einem Scheidetrichter langsam 10 g (1/10 Mol) Epichlorhydrin tropfen. Es tritt

dabei starke Erwärmung ein und man kühlt von Zeit zu Zeit durch Eintauchen des Kolbens in kaltes Wasser. Die Temperatur darf 60° nicht übersteigen, da sonst eine Verharzung des Gemisches eintritt. Das anfänglich trübe Gemisch wird allmählich homogen, klar und es bildet sich eine hellgelbe, leichtflüssige, ölige Flüssigkeit, das bromwasserstoffsaure Salz des Di(β-oxyäthyl)-oxo(2,3)propyl-amins. Durch Umsetzen mit KOH in absol. Alkohol erhielt ich die Base als farbloses Oel.

*Reinickat des Di(β-oxyäthyl)-oxo(2,3)propyl-amins.*



1,2 g (1/500 Mol) Di(β-oxyäthyl)-oxo(2,3)propylaminhydrochlorid werden in Aethylalkohol gelöst, auf 60° erwärmt und mit 2,6 g (1/500 Mol) Reinickesalz versetzt. Es scheidet sich dabei das Reinickat in rosaroten Kristallen ab. Es wird abgesaugt und aus Aethanol umkristallisiert. F 160° unter Zersetzung.

6,006 mg Sbst.: 3,011 mg $CO_2$ 1,384 mg $H_2O$ — 1,840 mg Sbst.: 0,316 ccm N (20° 760 mm) — 1,239 mg Sbst.: 2,748 mg $Cr_2O_3$

$C_{11}H_{22}O_3NS_4Cr$ (480,5)

ber. C 27,36 % H 5,01 % N 20,31 % Cr 10,78 %

gef. C 27,32 % H 5,15 % N 20,01 % Cr 10,60 %

## 6. Tribenzoyl-triäthanol-amin.

$N(C_2H_4OCOC_6H_5)_3$

14,9 g (1/10 Mol) Triäthanolamin werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 15 g NaOH versetzt. Zu dieser mit Wasser gekühlten Lösung wurden langsam 42,1 g (3/10 Mol) frisch destilliertes Benzoylchlorid gegeben. Der Kolben wurde dabei umgeschüttelt und ab und zu mit Wasser gekühlt. Es schied sich ein Oel ab, das mit Aether extrahiert wird. Der Aether wurde dreimal mit Wasser gewaschen, mit $Na_2SO_4$ getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende dicke Oel wurde in heißem Alkohol gelöst und durch Zusatz von Wasser ein gelbes Oel ausgefällt, das in der Kälte kristallin erstarrte. F 78 bis 79°.

0,2387 g Sbst.: 6,8 ccm N (23° 752 mm)

$C_{27}H_{27}O_6N$ (461,2) ber. N 3,04 % gef. N 3,26 %

*Pikrat des Tribenzoyl-triäthanol-amins.*

$N(C_2H_4OCOC_6H_5)_3 . C_6H_2OH . (NO_2)_3$

Die ätherische Lösung der Tribenzoylverbindung gibt mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung ein Pikrat. Aus Aethanol umkristallisiert. F 144 °.

Es enthält ein Mol Kristallalkohol.

0,0994 g Sbst.: 6,8 ccm N (23 ° 749 mm)

$C_{33}H_{30}O_{13}N_4$ (704,2) ber. N 7,61 % gef. N 7,64 %

## 7. Physiologische Prüfungen.

a) *Versuch zur Feststellung der antipyretischen Wirkung der drei salicylsauren Aethanolamine am Kaninchen.*

Bei einem 2 kg schweren Kaninchen wurde die Normaltemperatur festgestellt. Sie betrug 38,8 °. Es wurden ihm dann zur Steigerung der Temperatur 8 mg Neosaprovitan subkutan injiziert. Die Temperatur, die stündlich kontrolliert wurde, stieg im Verlauf von 4 Stunden auf 39,6 ° an. Nun wurden dem Tier 0,5 g in Wasser gelöstes Monoäthanolaminsalicylat per os verabreicht. Nach einer halben Stunde wurde die Temperatur erneut gemessen. Sie betrug noch 39,6 °. Der weitere Temperaturverlauf wurde stündlich verfolgt. Die Temperatur ging allmählich zurück und hatte nach 2½ Std. die Anfangstemperatur von 38,8 ° wieder erreicht. Derselbe Versuch wurde an einem zweiten Kaninchen wiederholt und zeitigte dasselbe Ergebnis. Auch zwei weitere Prüfungen des Di- und Triäthanolaminsalicylates zeigten denselben Temperaturverlauf. Den drei Salicylaten kommt also keine antipyretische Wirkung zu.

b) *Versuche zur Feststellung des Grades der perkutanen Resorption der Salicylate des Mono-, Di- und Triäthanolamins am Kaninchen.*

Einem Kaninchen wurden mittels eines Depilatoriums [7]) auf der Rückenmitte die Haare auf einer Fläche von 6×6 cm entfernt. Dies mußte sehr sorgfältig geschehen, damit die Haut unverletzt blieb. Das Tier blieb dann mindestens 24 Stunden in einem Einzelkäfig. Vor der Applikation der zu prüfenden Salbe überzeugte ich mich, daß die Haut glatt und entzündungslos war. Die Salbe bestand aus einer Salbengrundlage [8]) und soviel Salicylat, daß 10 g Salbe genau 1 g Salicylsäure enthielten. Das Tier erhielt damit folgenden Salbenverband: 2 oder 3 g der salicylsäurehaltigen Salbe wurden auf einem

[7]) 2 Teile Bariumsulfid, 1 Teil Talkum und 1 Teil Stärke.

[8]) 60 Teile Adeps lanae, 20 Teile Vaseline und 20 Teile Wasser.

25 $cm^2$ großen Leinenläppchen gleichmäßig verstrichen und dann aufgelegt. Darüber kam ein etwas größeres Stück Guttaperchapapier, das ich mit Leukoplast an allen vier Seiten festklebte. Das Ganze wurde mit einer langen Cambricbinde umwickelt, die ebenfalls mittels Leukoplast am Fell befestigt war. Dieser Verband sitzt sehr sicher. Das Kaninchen kam dann in einen Stoffwechselkäfig. Zu den Untersuchungen benutzte ich nur fast gleichschwere Tiere (2 kg). Sie erhielten auch immer dasselbe Futter zugewogen, und zwar Grünzeug, Hafer und Heu.

Der im Laufe von 24 Stunden spontan gelassene Harn wird gesammelt und auf seinen Salicylsäuregehalt folgendermaßen untersucht:

Der Harn wird genau gemessen. Zwei gleiche Teile davon (20 bis 50 ccm) gibt man in zwei Schütteltrichter, setzt 80 % dieser Menge an festem Ammonsulfat zu, säuert mit 20 prozentiger Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion an und erhitzt zur Spaltung der Ester 45 Minuten lang auf dem Wasserbade. Nach der Verseifung spült man den Harn in zwei Scheidetrichter. In den einen Scheidetrichter gibt man außerdem ungefähr das Doppelte (genau gemessen!) der zu erwartenden Salicylsäuremenge in 0,1 prozentiger wässriger Lösung zu. Die beiden Harne werden dann mit einem Gemisch aus Petroläther (3 Gewichtsteile) und Chloroform (2 Gewichtsteile) solange ausgeschüttelt, bis eine kleine Probe des Chloroform-Petroläthergemisches mit Ferriammonsulfatlösung geschüttelt keine Violettfärbung mehr gibt. Durch trockene Filterchen gießt man das Petroläther-Chloroformgemisch in zwei weitere Scheidetrichter, gibt einige Kubikzentimeter Wasser hinzu, die mit 2—3 Tropfen Ferriammonsulfatlösung versetzt sind, und schüttelt aus. Das wird solange wiederholt, bis sich das Wasser nicht mehr färbt. Man füllt dann die beiden wässrigen Lösungen in zwei Meßkolben auf ein gleiches Volumen (25, 50 oder 100 ccm, je nach der Stärke der Färbung) auf. Alsdann werden die Farbtöne im Autenriethschen Kolorimeter (Universalkolorimeter von Hellige, Freiburg) verglichen. Die Berechnung der im Harn ausgeschiedenen Salicylsäuremenge geschieht nach der von K. W. Merz[9]) angegebenen Formel:

$$x = \frac{h_{(x\ a)} \cdot a}{h_x - h_{(x\ a)}}$$

$h_{(x\ a)}$ die am Kolorimeter abgelesene Zahl.

$h_x$ 100.

a die zugesetzte bekannte Menge Salicylsäure in mg.

x die in der angewandten Harnmenge enthaltenen mg Salicylsäure.

Nach dieser Methode untersuchte ich das Salicylat des Mono-, Di- und Triäthanolamins.

[9]) l. c.

### 1. *Monoäthanolaminsalicylat.*

Bei 4 Kaninchen wurden zweimal 2 g und 3 g im Salbenverband aufgebracht. Im 24-Stundenharn wurde dann die Salicylsäure bestimmt. In der folgenden Tabelle sind die Werte zusammengestellt.

Tabelle 1.

| | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen | Aufgetragene Salbenmenge in g | Darin enth. Salicylsäure in mg | Harnmenge nach 24 Std. in ccm | In 24 Std. ausgeschied. Salicylsäure i.mg | Ausscheidg. in % d.aufgetrag. Salicylsäure | Mittelwert aus der Prozentangabe |
| 1 | 2 | 200 | 890 | 31,5 | 16 | 12,25 |
| 2 | 2 | 200 | 565 | 24 | 12 | |
| 3 | 3 | 300 | 570 | 33 | 11 | |
| 4 | 3 | 300 | 460 | 30 | 10 | |

### 2. *Diäthanolaminsalicylat.*

Es wurden bei 4 Kaninchen je 3 g Salbe aufgelegt und in dem nach 24 Stunden gelassenen Harn die Salicylsäure bestimmt. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 2 enthalten.

Tabelle 2.

| Kan. | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | 300 | 478 | 33 | 11 | 12 |
| 2 | 3 | 300 | 620 | 33,5 | 11,8 | |
| 3 | 3 | 300 | 540 | 31,3 | 10,5 | |
| 4 | 3 | 300 | 480 | 44,1 | 14,7 | |

### 3. *Triäthanolaminsalicylat.*

Im Salbenverband wurden bei 4 Kaninchen zweimal 2 g und 3 g aufgebracht. Der nach 24 Stunden gelassene Harn wurde quantitativ auf Salicylsäure untersucht. In Tabelle 3 sind die gefundenen Werte zusammengestellt.

Tabelle 3.

| Kan. | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 200 | 225 | 30 | 15 | 11,5 |
| 2 | 2 | 200 | 330 | 20 | 10 | |
| 3 | 3 | 300 | 216 | 27 | 9 | |
| 4 | 3 | 300 | 300 | 36 | 12 | |

Die Versuche zeigen, daß die Kaninchenhaut imstande ist, die Salicylate der drei Aethanolamine aus einer Salbe zu resorbieren. Der Resorptionsgrad dürfte ungefähr bei allen drei Salzen derselbe sein.

c) *Versuche zur Bestimmung der durch die Kaninchenhaut aufgenommenen Jodmengen aus den Salzen der 3,5 Dijodsalicylsäure mit Mono-, Di- und Triäthanolamin.*

Die Salze wurden in derselben Salbengrundlage, wie sie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde, aufgebracht. 10 g Salbe enthalten genau 1 g Dijodsalicylsäure. Ich bediente mich zur Prüfung der Salbe auch wieder des oben angeführten Salbenverbandes. In dem innerhalb von 72 Stunden gelassenen Harn wurde die Jodmenge kolorimetrisch bestimmt.

10 ccm des Harns wurden mit 1 g reinem Natriumkarbonat und 2—3 g Kaliumnitrat eingedampft und der Rückstand vorsichtig verascht, bis eine weiße Schmelze entstand. Sie wurde in Wasser gelöst, filtriert und in einen Scheidetrichter gespült. Dazu gab ich dann 10 ccm Chloroform und säuerte mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig an. Durch kräftiges Ausschütteln wird das freigemachte Jod in das Chloroform übergeführt. Dies wurde noch zweimal mit kleinen Mengen Chloroform wiederholt. Die jodhaltige Chloroformlösung wurde durch ein trockenes Filterchen in einen Meßkolben gegossen und bis zur Marke mit Chloroform aufgefüllt. Im Kolorimeter wurde die Stärke der Rosafärbung mit einem geeichten Vergleichskeil verglichen.

1. 3,5 *Dijodsalicylsaures Monoäthanolamin.*

Bei drei Kaninchen wurden im Salbenverband je 3 g Salbe aufgelegt. Der Harn von 24, 48 und 72 Stunden wurde auf seinen Jodgehalt untersucht. Die dabei erhaltenen Werte sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

| | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen | Aufgetragene Salbenmenge in g | Darin enth. Jodmenge in mg | Harnmenge innerhalb v. 72 Std. i. ccm | Innerh. v. 72 Std. ausgesch. Jodmenge in mg | Ausscheidung in % der aufgetrag. Jodmenge | Mittelwert aus der Prozentangabe |
| 1 | 3 | 169 | 1800 | 50,44 | 30 | |
| 2 | 3 | 169 | 1345 | 44,11 | 26,1 | 26,4 |
| 3 | 3 | 169 | 1550 | 38,9 | 23 | |

2. 3,5 *Dijodsalicylsaures Diäthanolamin.*

Von der Salbe wurden bei drei Kaninchen je 3 g aufgebracht und im 72-Stundenharn des Jod bestimmt. In Tabelle 5 sind die Resultate angeführt.

Tabelle 5.

| Kan. | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | 155 | 1140 | 45,23 | 29,1 | |
| 2 | 3 | 155 | 885 | 37,26 | 24 | 28,9 |
| 3 | 3 | 155 | 1108 | 52,19 | 33,6 | |

### 3. 3,5 *Dijodsalicylsaures Triäthanolamin.*

Drei Kaninchen wurden in Versuch genommen. Jedem Tier wurden 3 g Salbe aufgelegt und der Jodgehalt im 72-Stundenharn bestimmt. Tabelle 6 enthält die gefundenen Werte.

Tabelle 6.

| Kan. | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | 142 | 1660 | 37,54 | 26,43 | |
| 2 | 3 | 142 | 1965 | 29,53 | 20,80 | 23,2 |
| 3 | 3 | 142 | 1285 | 31,88 | 22,45 | |

Der Resorptionsgrad ist anscheinend beim Triäthanolaminsalz am niedrigsten, wenngleich der Unterschied unter Berücksichtigung der Fehlerbreite bei physiologischen Versuchen nicht sehr groß ist.

### 8. *Prüfung der hämolytischen Wirkung des cholsauren Salzes des Triäthanolamins an der hämolytischen Wirkung des Natriumcholates.*

Aus der Ohrvene eines Kaninchens wurde etwas Blut entnommen und sofort durch Schütteln mit Glaskugeln defibriniert. Es wurde dann mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:20 verdünnt.

Zum Versuch wurden bestimmte Mengen der Salze in Reagenzgläser gegeben und mit 10 ccm physologischer Kochsalzlösung versetzt. Dazu pipettierte ich dann je 0,5 ccm des verdünnten Blutes, schüttelte durch und ließ die Reagenzgläser mit Watte abgeschlossen stehen.

a) *Natriumsalz der Cholsäure.*

1 mg keine Hämolyse
2 mg schwache Hämolyse
3 mg starke Hämolyse
5 mg nach 15 Minuten vollständige Hämolyse
10 mg sofort völlige Hämolyse.

b) *Triäthanolaminsalz der Cholsäure.*

1 mg keine Hämolyse
2 mg keine Hämolyse
3 mg schwache Hämolyse nach 20 Stunden
5 mg vollständige Hämolyse nach über 5 Stunden
10 mg vollständige Hämolyse nach 40 Minuten.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß die hämolytische Wirkung des Triäthanolaminsalzes der Cholsäure bei weitem geringer ist, als die des Natriumcholats.

## Lebenslauf.

Ich wurde am 26. Februar 1902 in Homburg (Saargebiet) geboren. Nach Absolvierung der Oberrealschule studierte ich in Karlsruhe, München und Göttingen Chemie. An der Technischen Hochschule in München bestand ich im Wintersemester 1925/26 das Diplomexamen. Im März 1928 promovierte ich daselbst zum Dr. Ing. Anschließend war ich Assistent am Anorganischen Institut der Universität Göttingen. Vom 1. Januar 1930 bis zum 1. Oktober 1934 war ich Assistent am Institut für Pharmazie und Nahrungsmittelchemie der Universität Halle.

---

Vorliegende Arbeit führte ich auf Anregung von Herrn Prof. Dr. C. A. Rojahn aus. Ich möchte nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Rojahn für seinen wertvollen Beistand herzlich zu danken.